

Die Wärmetachypnoe des Meerschweinchens in
Abhängigkeit von der Temperatur des vorderen
Hypothalamus, des Cervicalmarks, des
Lumbalmarks und der Körperoberfläche

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des
Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Heinz Joachim Herrmann

aus Siegen

Gießen 1972

Die Wärmetachypnoe des Meerschweinchens in
Abhängigkeit von der Temperatur des vorderen
Hypothalamus, des Cervicalmarks, des
Lumbalmarks und der Körperoberfläche

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des
Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Heinz Joachim Herrmann

aus Siegen

Giessen 1972

Lekan: Prof. Lr. H. J. Staucinger
Referent: Prof. Lr. K. Brück
Correferent: Prof. Dr. C. Jessen



I N H A L T

	Seite
I. <u>EINLEITUNG</u>	1
II. <u>METHODIK</u>	2
III. <u>ERGEBNISSE</u>	11
IV. <u>DISKUSSION</u>	20
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	25
VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	27

I. EINLEITUNG

Untersuchungen an Meerschweinchen haben in den letzten Jahren zur Aufklärung einiger Grundmechanismen thermoregulatorischer Vorgänge bei Kältebelastung geführt. So wurde gezeigt, daß die zitterfreie Wärmebildung, die bei neugeborenen und kälteadaptierten Meerschweinchen ebenso wie bei menschlichen Neugeborenen neben Kältezittern als zweiter Mechanismus der metabolischen Thermoregulation vorkommt, durch Rezeptoren der Körperoberfläche und durch innere Rezeptoren der regio praeoptica gesteuert wird. Kältezittern wird ebenfalls durch mindestens zwei Sätze von Thermorezeptoren gesteuert, nämlich durch Rezeptoren der Körperoberfläche und durch erst neuerdings beschriebene thermorezeptive Strukturen im Bereich des cervico-thorakalen Abschnitts des Rückenmarks (Lit. Nr. 1, 2, 6, 24). Rezeptoren der regio praeoptica haben dagegen beim Meerschweinchen keinen oder nur geringen Einfluß auf das Kältezittern (Lit. Nr. 1, 11, 6).

Die Mechanismen der Wärmeabwehrvorgänge sind demgegenüber bei der genannten Species noch nicht vollständig untersucht worden. Es ist bisher nur in orientierenden Untersuchungen gezeigt worden, daß bei der Steuerung der respiratorischen Wärmeabgabe (Wärmehypnoe) sowohl Rezeptoren der regio praeoptica als auch diejenigen des cervico-thorakalen Abschnitts des Rückenmarks beteiligt sind (Lit. Nr. 7). Ein

Einfluß der Temperatur des Rückenmarks auf die Wärmetachypnoe wurde auch beim Hund (Lit. Nr. 14-19), beim Ocsen (Lit. Nr. 10) und beim Kaninchen (Lit. Nr. 13) festgestellt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, systematisch die Einflüsse der verschiedenen inneren Rezeptorareale auf die Wärmetachypnoe beim Meerschweinchen zu untersuchen, wobei auch versucht wurde zu klären, ob die caudalen Anteile des Rückenmarks einen Einfluß auf die Wärmetachypnoe haben.

II. M E T H O D I K

Aufzucht der Tiere

Die untersuchten Meerschweinchen entstammten eigener Zucht und wurden in einem Kälteraum aufgezogen, dessen Temperatur 5°C ($\pm 1^{\circ}\text{C}$) betrug. Die Tiere waren zur Zeit des Versuchs 30 bis 60 Tage alt. Es wurden kälteadaptierte Tiere untersucht, da diese schon bei niedrigeren Temperaturen zu hecheln beginnen (3); die Gefahr durch lokale Aufwärmung Gewebsschäden zu setzen ist daher geringer.

Implantation von Elektroden und Thermoelementen in Hypothalamus und Rückenmark.

Am Vortage des Versuchs wurden in den vorderen Hypothalamus, den cervicothorakalen Anteil des Vertebralkanals ($\text{C}_6 - \text{Th}_2$) und in späteren Versuchen auch in den lumbalen Vertebralkanal ($\text{L}_1 - \text{L}_3$) jeweils ein Kupfer-Konstantan-

Thermoelement zusammen mit zwei Kupferdrähten, die als Heizelektroden dienten, implantiert. Zu diesem Zweck wurde das Tier in Nembutalnarkose (40 mg/kg intraperitoneal) auf dem beheizten Operationstisch eines stereotaktischen Gerätes in Bauchlage fixiert. Das Thermoelement zur Messung der Hypothalamustemperatur wurde durch eine Bohrung unmittelbar neben der Sagittalnaht und in einer 0 - 1 mm hinter dem hinteren Orbitarand gelegenen Frontalebene unter stereotaktischer Führung vorgeschoben. Der Winkel zur Orbita-Gehörgangslinie betrug 90° ; die Spitze des Elements lag 1,5 mm oberhalb der Orbita-Gehörgangslinie. Die Heizdrähte wurden rechts und links in der Frontalebene des Thermoelements, jedoch 1 mm tiefer als dieses, vorgeschoben. Auf der freigelegten und leicht aufgerauhten Schädelkalotte wurden die drei Elemente mit Dentalzement fixiert und durch die Hautnaht nach außen geführt. Das Kupfer-konstantan-Thermoelement bestand aus 0,1 mm starken Drähten, die bis auf die Lötstelle lackisoliert waren. Das Heizelektrodenpaar bestand aus zwei je 0,2 mm starken Kupferdrähten, die bis auf eine 3,0 mm lange blanke Stelle an der Spitze lackisoliert waren.

Zur Implantation in den Vertebraalkanal wurde ein aus einem Cu-Ko-Thermoelement und zwei Cu-Heizelektroden bestehendes kombiniertes Element verwendet (Abb. 1). Mindestens 3 cm caudal des vorgesehenen Meßpunktes wurde die Wirbelsäule freigelegt und das Element zwischen zwei Wirbelbögen ein-

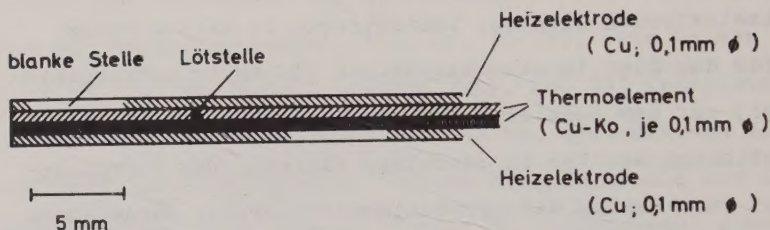


Abb. 1

Kupfer-Konstantan-Thermoelement kombiniert mit Kupfer-Heizelektroden zur Implantation in den Vertebraalkanal.

geschoben. Um das Element unter einem Winkel von etwa 30° einführen zu können, mußte der Dornfortsatz des caudal der Einschraubstelle liegenden Wirbels bis auf den Wirbelbogen abgetragen werden. Das Element wurde dann durch die Hautnaht herausgeführt und mit den Nahtfäden fixiert.

Die operierten Tiere wurden bis zum Versuchsbeginn am nächsten Tag in einem Wärmeschrank bei Neutraltemperatur (28°C) gehalten.

Lokale Erwärmung des Hypothalamus und des Rückenmarks

Es wurde über die implantierten Heizelektroden ein Hochfrequenzstrom zugeführt, der einem Megahertzgenerator entnommen wurde. Die Heizleistung betrug nicht mehr als

0,2 Watt; das entspricht etwa 1/12 der Grundumsatzleistung dieser Tiere. Die Gebiete wurden auf 42,8 bis 43,0 °C erwärmt. In Vorversuchen ergaben sich schon bei 41,0 °C deutliche Effekte. Um jedoch maximale Effekte zu erhalten, wurde auf 43,0 °C erwärmt. Bei 43,0 °C konnten auch bei nicht optimaler Elementlage gute Atemfrequenzsteigerungen erwartet werden. Eine Heizung auf 43,0 °C scheint auch nicht so hoch, wenn man bedenkt, daß beim Meerschweinchen bei Neutraltemperatur die Körperinnentemperaturen zwischen 39° bis 40 °C liegen.

Colontemperatur

Die Colontemperatur wurde mittels eines NTC-Widerstandes gemessen, der in einem flexiblen PVC-Katheter eingelassen war. Das Element wurde vom anus aus 6 cm tief eingeführt und am Oberschenkel des Tieres mit Leukoplast befestigt.

Hypothalamus-, Rückenmark-, Haut- und Fettkörpertemperatur

An die am Vortage in den Hypothalamus und das Rückenmark eingeführten Elemente wurden vor Versuchsbeginn die Anschlußstücke mit den Gegenelementen angelötet; der Widerstand des Gesamtelements betrug 40 Ohm. Die Gegenlötstellen der Elemente wurden mit Thermostaten auf einer konstanten Temperatur von 32,0 °C gehalten.

Die Thermoelemente zur Messung der Haut- und Fettkörper-

temperatur bestanden aus 0,14 mm dickem Draht und hatten einen Widerstand von 34 Ohm. Auch hier wurde die Gegenlötstelle auf 32,0 °C konstant gehalten. Zur Messung der Hauttemperatur wurde das Thermoelement mit einer Injektionskanüle direkt unter der Haut des os sacrum durchgezogen. Die Temperatur an dieser Stelle wurde in vorausgegangenen Versuchen als annähernd repräsentativ für die mittlere Hauttemperatur angesehen (Lit. Nr. 2). Zur Messung der Temperatur des interscapularen Fettkörpers wurde das Element etwas tiefer unter der Haut durchgezogen, so daß sich die Lötstelle am Fettkörper befand. Zur Lagefixierung waren die Elemente mit einem Faden an der Haut des Tieres befestigt.

Die Untersuchungskammer und die Messung der kammerinnen-temperatur

Die unnarkotisierten Meerschweinchen wurden für die Versuchsdauer mit locker um die Extremitäten geschnungenen Schlaufen auf einer Plexiglasplatte in Bauchlage fixiert und in eine doppelwandige zylinderförmige Respirationskammer gebracht. Die Temperatur des flüssigkeitsdurchströmten Mantelraumes, der alternierend mit drei verschiedenen Thermostaten verbunden werden konnte, bestimmte die Temperatur der Untersuchungskammer. Dadurch konnte eine schnelle Temperaturänderung und gleichzeitig eine gute Temperaturkonstanz erzielt werden. Die kammerinnentemperatur wurde über einen NTC-widerstand gemessen,

der am Kopfende der Kammer eingelassen war.

Messung des O_2 -Verbrauchs

Die von einer Membranpumpe zugeführte Frischluft wurde an der Stirnseite der Kammer durch einen Wärmetauscher im Mantelraum geleitet, so daß die Lufttemperatur der Wandtemperatur entsprach. Ein Teilstrom der am anderen Ende der Kammer ausströmenden Luft wurde über einen Schlauch zur kontinuierlichen Gasanalyse einem Gasanalysator (Oxytest von Hartmann & Braun) zugeführt. Das Kammerdurchströmungsvolumen betrug 2200 bis 2570 ml pro Minute. Zur Messung diente ein Rotameter. Der Meßfehler des O_2 -Verbrauchs lag bei der angewandten Methode bei 2 - 3 %, gemäß früherer Untersuchungen von Brück und Wünnenberg (1965).

Messung der Atemfrequenz

Zur Atemfrequenzmessung wurde ein im Atemstrom liegendes Thermoelement verwendet. Etwa 45 Minuten vor Versuchsbeginn wurde unter leichter Äthernarkose beidseits der Nasenlöcher und an der Nadenscheidewand je ein Faden durch die Haut gezogen. In diese Fäden wurde ein Kupfer-Konstantan-Thermoelement (0,1 mm starker Draht, 40 Ohm Gesamtwiderstand) so eingebunden, daß sich die Lötstelle

etwa 2 mm vor einem der beiden Nasenlöcher befand. Die Gegenlötstelle lag in der Kammer. Die Temperaturschwankungen zwischen ein- und ausgeatmeter Luft wurden von einem Ekapulsgerät (Hugo Sachs Elektronik) aufgenommen, das eine frequenzproportionale Gleichspannung erzeugte. Es wurden nur Atemfrequenzsteigerungen ausgewertet, die zeitlich nicht mit einer plötzlichen Steigerung des O_2 -Verbrauchs (etwa infolge motorischer Unruhe) zusammenfielen, da nur die thermisch bedingten Atemfrequenzsteigerungen untersucht werden sollten.

Registrierung der Meßgrößen

Sauerstoffaufnahme, Atemfrequenz und alle Temperaturen wurden fortlaufend mit einem Zwölfach-Punktschreiber (Hartmann & Braun) registriert.

Lokalisationskontrolle

Nach Versuchsbeendigung wurden die Tiere getötet und der Schädel, wie auch die Wirbelsäule, nach Formalin-Fixation zur Lokalisationskontrolle präpariert und für die Dokumentation fotografiert (Abb. 2 und 3).

Durchführung der Versuche

Erwärmung des Cervicalmarks

In einer ersten Versuchsserie wurden an sieben kalte-

adaptierten Tieren mit einem Alter von 30 bis 44 Tagen und einem Versuchsgewicht zwischen 235 und 350 g lokale Heizungen des Cervikalmarks (C_5 - Th_2) bei verschiedenen Subcutantemperaturen (von 37,0 bis 43,0 °C) durchgeführt. Abgesehen von einem Tier, das als Operationsfolge Zeichen einer neurologischen Schädigung aufwies, trat in allen Fällen eine Atemfrequenzsteigerung auf.

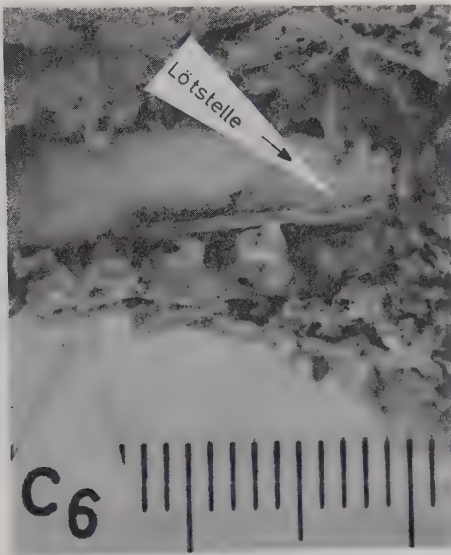


Abb. 2

Das freigelegte Thermoelement im cervico-thorakalen Bereich des Wirbelkanals (Th_2) von Tier Nr. 922.

Isolierte und kombinierte Aufheizung von Hypothalamus und Cervikalmark

In einer zweiten Versuchsserie wurden an 25 kälteadapt-

tierten Tieren im Alter von 36 bis 58 Tagen und mit einem Versuchsgewicht von 160 bis 435 g Hypothalamus- und Cervikalmarkheizung bei verschiedenen Subcutantemperaturen (35,0 bis 43,0 °C) durchgeführt. Bei dieser Versuchsserie wurden außer den isolierten Aufheizungen von Hypothalamus oder Cervikalmark auch beide Gebiete zusammen aufgeheizt.

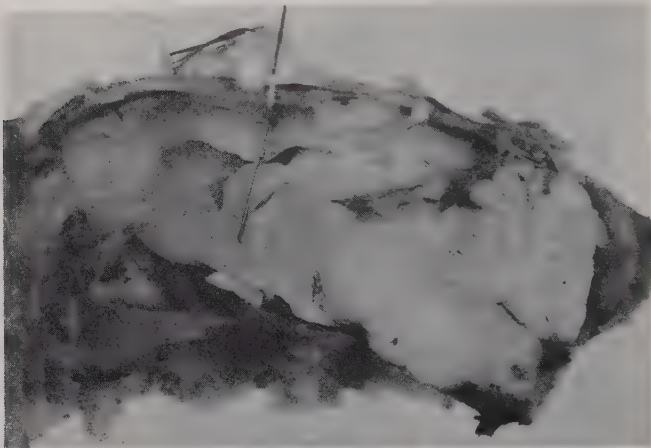


Abb. 3

Das freigelegte Thermoelement im vorderen Hypothalamus von Tier Nr. 581.

Äußere Erwärmung

Am Ende einiger Versuche wurde durch Erhöhung der Kammer- temperatur eine Erwärmung des Gesamttieres durchgeführt, um die maximale Atemfrequenzsteigerung unter natürlichen

Bedingungen zu bestimmen.

III. ERGEBNISSE

Beschreibung eines Einzelversuchs

Abbildung 4 zeigt einen typischen Versuchsverlauf. Man sieht, daß bei einer Subcutantemperatur von $38,0^{\circ}\text{C}$ bis $38,5^{\circ}\text{C}$ eine Erwärmung des Cervicalmarks von $39,2^{\circ}\text{C}$ auf $42,9^{\circ}\text{C}$ eine Atemfrequenzsteigerung um 50 Atemzüge pro Minute bewirkt. Eine zusätzliche Erwärmung des Hypothalamus auf $42,9^{\circ}\text{C}$ bewirkt eine Atemfrequenzsteigerung um insgesamt 130 Atemzüge pro Minute, während die isolierte Heizung des Hypothalamus auf $42,9^{\circ}\text{C}$ eine Atemfrequenzsteigerung um 40 Atemzüge pro Minute bewirkt.

Auswertverfahren

Die Versuche wurden in Subcutantemperaturbereiche von $37,0 - 37,9$; $38,0 - 38,9^{\circ}\text{C}$ usw. gruppiert. Die Atemfrequenzen (Atemfrequenzsteigerungen) wurden über zwei Minuten gemittelt. In den Abbildungen 5 und 6 und Tabelle Ia, Ib und II sind die so ermittelten Werte für isolierte Heizung des Cervicalmarks, des Hypothalamus, für kombinierte Heizung beider Gebiete und für Aufwärmung des Gesamttieres dargestellt.

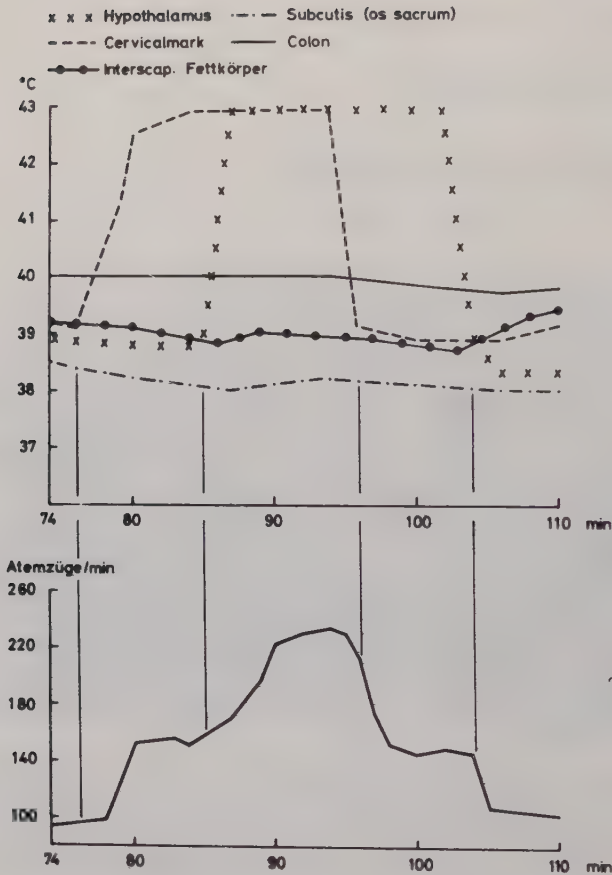


Abb. 4

Ein Abschnitt aus dem Versuch mit Tier Nr. 552 (Alter: 44 Tage, Versuchsgewicht: 345 g, Lötstelle des Thermoelements im Vertebralkanal C_6). Erwärmung des Cervicalmarks von 39,2 auf 42,9 °C bewirkt eine Atemfrequenzsteigerung um 50 Atemzüge pro Minute. Eine kombinierte Heizung von Cervicalmark und Hypothalamus hat eine Atemfrequenzsteigerung von 130 Atemzüge pro Minute zur Folge, während eine isolierte Heizung des Hypothalamus eine Atemfrequenzsteigerung von 40 Atemzügen pro Minute hervorruft.

Aus Abbildung 5 und der Tabelle Ia ergeben sich die mittleren Atemfrequenzen als Funktion der Subcutantemperatur ohne und mit zusätzlicher Heizung a) des Hypothalamus, b) des Cervicalmarks und c) beider thermosensitiver Regionen zusammen. In Tabelle Ib sind die Differenzen der in Tabelle Ia angegebenen Mittelwerte und die Zufallswahrscheinlichkeit für die Unterschiede angegeben. Die Erwärmung von Cervicalmark und Hypothalamus allein bewirkt danach etwa gleich große Atemfrequenzsteigerungen; die Atemfrequenzsteigerung bei Erwärmung beider Areale entspricht etwa der Summe der Atemfrequenzsteigerungen, die bei Erwärmung jeweils einer Stelle erreicht wurde. Die durch lokale Erwärmung auf $42,8 - 43,0^{\circ}\text{C}$ erreichten Atemfrequenzen entsprechen denen, wie sie bei Gesamtaufwärmung auf $41,0^{\circ}\text{C}$ Subcutantemperatur gefunden wurden. Bei dieser Subcutantemperatur lag die unbeeinflusste Hypothalamus- und Cervicalmarktemperatur bei $41,0 - 41,5^{\circ}\text{C}$. Lokale Erwärmung des Hypothalamus, bzw. des Cervicalmarks, auf $42,8 - 43,0^{\circ}\text{C}$ hatte bei Subcutantemperaturen von $41,0^{\circ}\text{C}$ an aufwärts demgemäß nur noch eine geringfügige oder keine Steigerung der Atemfrequenz zur Folge. Eine weitere Gesamtaufwärmung des Tieres bis zur Erreichung einer Subcutantemperatur von $43,0^{\circ}\text{C}$ bewirkte jedoch noch eine weitere Steigerung der Atemfrequenz. Wie Tabelle Ib zeigt, waren die Steigerungen der Atemfrequenz durch lokale Erwärmung gemäß a), b) und c) (s. oben) bei Subcutantemperaturen bis zu

MITTLERE ATEMFREQUENZ MIT STANDARDABWEICHUNG DES MITTELWERTES

- Atemfrequenz ohne lokale Aufheizung

Atemfrequenz bei lokaler Aufheizung auf 42,8 - 43,0 °C
von: ▲ Hypothalamus
 □ Cervicalmark
 ○ Hypothalamus + Cervicalmark

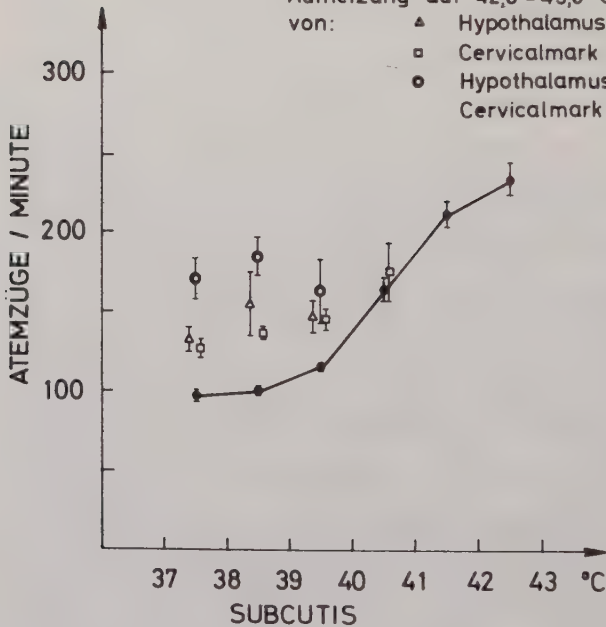


Abb. 5

Darstellung der mittleren Atemfrequenz in Abhängigkeit von der Subcutantemperatur bei verschiedenen Versuchsbedingungen.

39,9 °C statistisch hoch signifikant. Die weitere Steigerung der Atemfrequenzen bei Gesamterwärmung des Tieres könnte durch Aktivierung von noch unbekannten thermorezeptiven Strukturen bedingt sein.

Zur Klärung der Frage, ob die caudalen Teile des Rückenmarks einen Anteil an dieser Steigerung haben könnten, war in einem Teil der Versuche neben der lokalen Erwärmung des Cervicalmarks eine lokale Erwärmung des Lumbalmarks vorgenommen worden. Bei drei von neun Tieren bewirkte die Lumbalmarkheizung eine Atemfrequenzsteigerung von weniger als 10 Atemzüge pro Minute, bei weiteren fünf Tieren waren die Effekte deutlich kleiner als bei Cervicalmarkheizung. Bei einem Versuch am Anfang der Serie, der sich weder durch die Lage des Thermoelements, noch durch andere Versuchsbedingungen von den übrigen Versuchen unterschied, wurden durch die Lumbalmarkheizung sehr hohe Atemfrequenzsteigerungen erzielt, die aber in sieben weiteren Versuchen nicht reproduziert werden konnten. Durch gleichzeitige Erwärmung von Cervicalmark und Lumbalmark konnte nur eine unwesentliche Steigerung der Atemfrequenz gegenüber einer alleinigen Erwärmung des Cervicalmarks erzielt werden.

Um die bei lokaler Erwärmung der verschiedenen Stellen erreichten Atemfrequenzsteigerungen statistisch miteinander vergleichen zu können, wurden die Atemfrequenzsteigerungen direkt aus den Versuchsaufzeichnungen abgelesen und in den verschiedenen Subcutantemperaturbereichen gemittelt. Die Gruppendifferenzen wurden mittels t-Test auf Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse (siehe Abb. 6 und Tab. II) stimmen numerisch nicht genau mit

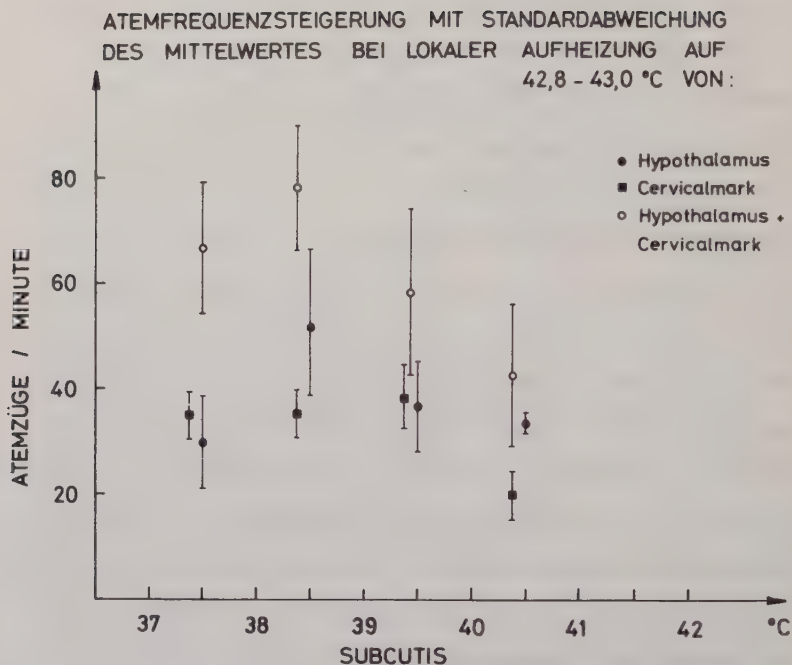


Abb. 6

Darstellung der mittleren Atemfrequenzsteigerung in Abhängigkeit von der Subcutantemperatur bei verschiedenen Versuchsbedingungen.

denen von Tabelle Ib überein, da in Tabelle Ib zur Berechnung der Atemfrequenzsteigerung alle Atemfrequenzen ohne innere Erwärmung verwertet sind, während für Abb. 6 und Tabelle II nur Atemfrequenzen vor und nach der Heizperiode als Vergleichswerte benutzt wurden. In Tabelle II

Tabelle Ia

Subcutan- temperatur	O			A			B			AB		
	$\bar{x}$	σ	n	$\bar{x}$	σ	n	$\bar{x}$	σ	n	$\bar{x}$	σ	n
37,0-37,9	97	19,5	60	126	25,7	18	131	34,0	16	170	54,8	17
38,0-38,9	100	19,8	87	137	27,1	36	153	62,2	18	183	56,8	21
39,0-39,9	115	28,6	77	144	37,1	26	147	49,7	20	160	66,3	10
40,0-40,9	164	46,3	44	174	53,7	9						

Tabelle Ib

Subcutan- temperatur	A - O	B - O	AB - O
37,0-37,9	29 (<0,0005)	34 (<0,0005)	73 (<0,0005)
38,0-38,9	37 (<0,0005)	53 (<0,0005)	83 (<0,0005)
39,0-39,9	29 (<0,0005)	32 (<0,0005)	45 (<0,0005)
40,0-40,9	10 (>0,25 <0,3)		

Tabelle II

Subcutan- temperatur	a	b	a-b	p
37,0-37,9	34	29	+ 5	(<0,3 >0,25)
38,0-38,9	35	52	-17	(<0,25 >0,2)
39,0-39,9	37	36	+ 1	(<0,45 >0,4)
40,0-40,9	19	33	-24	(<0,1 >0,05)

Tabelle Ia

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (σ) der Atemfrequenz (min^{-1}) ohne (0) und bei lokaler Heizung der angegebenen Regionen: A = cervico-thorakaler Anteil des Rückenmarks, B = regio hypothalamica anterior (vgl. Abbildung 7), AB = gleichzeitige Erwärmung von A und B. Die lokale Temperatur wurde bei den Heizperioden jeweils auf $42,8 - 43,0^\circ\text{C}$ erhöht. Bezüglich Subcutantemperaturen siehe unter Methodik.

Tabelle Ib

Differenz der Mittelwerte, gebildet aus den Atemfrequenzen bei lokaler Heizung (Tab. Ia) minus dem Ausgangswert ohne Heizung (Tab. Ia); die Zahlen in Klammern geben die Zufallswahrscheinlichkeit (p) an.

Tabelle II

Statistischer Vergleich der mittleren Atemfrequenzsteigerung (die Atemfrequenzsteigerungen wurden aus dem Einzelversuch abgelesen und daraus wurde dann der Mittelwert gebildet) bei Erwärmung des cervico-thorakalen Anteils des Rückenmarks (a) und des Hypothalamus (b).

sind die Atemfrequenzsteigerungen bei Cervicalmarkheizung mit denen bei Hypothalamusheizung verglichen worden. Die Atemfrequenzsteigerungen bei Heizung des Hypothalamus zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu denen bei Cervicalmarkheizung. Wie Tabelle II im einzelnen zeigt, überwiegt bei zwei Gruppen der Hypothalamus-effekt, bei den übrigen der Effekt des cervio-thorakalen Abschnitts des Rückenmarks.

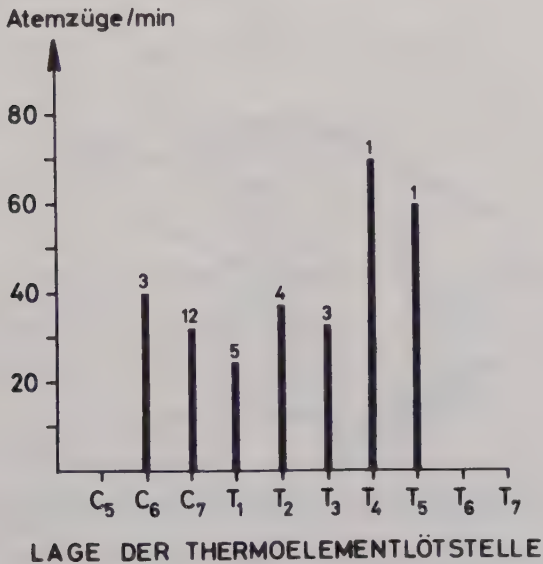


Abb. 7

Die im Mittel erzielten maximalen Atemfrequenzsteigerungen in Abhängigkeit von der Lage der Thermoelementlötstelle. Bei T₄ und T₅ liegen nur Werte je eines Versuchs vor, so daß die recht hohen Atemfrequenzsteigerungen auch zufällig sein können. Die Heizelektrodenabstände entsprechen etwa 5 Segmenten.

Um zu untersuchen, ob zwischen der Lage des Rückenmarkselements und der Atemfrequenzsteigerung, die bei Heizung der entsprechenden Stelle auftritt, eine deutliche Beziehung besteht, wurde die maximale Atemfrequenzsteigerung eines jeden Versuchs gegen die Lage des entsprechenden Rückenmarkselements aufgetragen (Abb. 7). Es zeigt sich, daß im Cervicalmark keine Beziehung zwischen der Lage des Heizelements und der Atemfrequenzsteigerung durch Heizung dieser Stelle besteht.

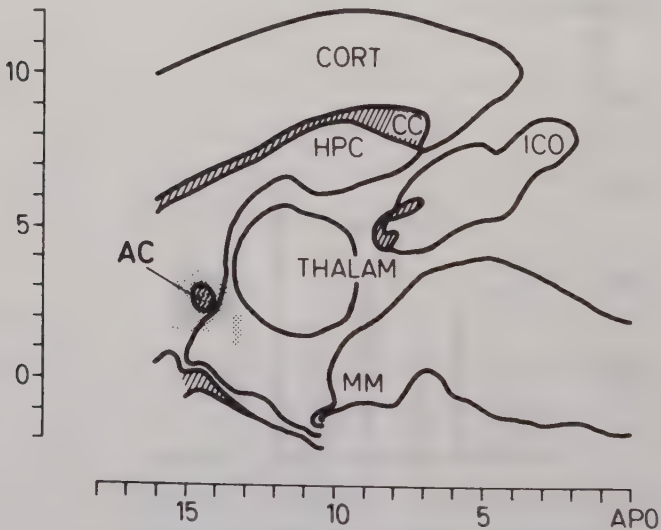


Abb. 8

Das punktierte Gebiet gibt die Lokalisationen an, bei denen eine Heizung auf maximal 43,0 °C eine Atemfrequenzsteigerung um mindestens 30 Atemzüge pro Minute bewirkte. (AC = anterior commissure, CORT = neocortex, HPC = hippocampus, CC = corpus callosum, ICO = inferior colliculus, THALAM = thalamus, MM = medial mammillary N.) Die schematische Darstellung des Sagittalschnittes entstammt dem Hirnatlas von J.S. Tindal (1965).

Bei Hypothalamusheizungen mit einer deutlichen Atemfrequenzsteigerung lagen die Lötstellen der Thermoelemente gemäß Abbildung 8, also im vorderen Hypothalamus und regio präoptica.

IV. D I S K U S S I O N

Die in der Arbeit beschriebenen Untersuchungen am Meerschweinchen zeigen, daß an der Auslösung und Aufrechterhaltung einer Wärmetachypnoe zumindest zwei Gruppen von inneren Rezeptoren beteiligt sind, von denen eine im Bereich des vorderen Hypothalamus bzw. der regio praeoptica liegt, die andere im Rückenmark.

Unter Heranziehung vorausgegangener Untersuchungen über die Steuerung des Kältezitterns (Lit. Nr. 23, 3, 5) und der Steuerung der zitterfreien Wärmebildung (Lit. Nr. 6, 8) ergibt sich somit über die Funktion innerer Thermorezeptoren beim Meerschweinchen folgendes Bild: beim neugeborenen und jungen kältendaptierten Meerschweinchen, das noch über zitterfreie Wärmebildung verfügt (vgl. Literatur Nr. 4, 5), steht das Kältezittern vorwiegend unter dem Einfluß der cervico-thorakalen Rezeptoren des Rückenmarks. Dieser Region wird über Gefäßverbindungen, die im braunen interscapularen Fettgewebe gebildete Wärme (zitterfreie Thermogenese) zugeführt; dadurch wird das weni-

ger ökonomische Kältezittern unterdrückt, solange die zitterfreie Thermogenese im Fettgewebe genügend groß ist, um die Temperatur der cervicalen Rezeptoren über einem kritischen Wert zu halten. Die Steuerung der NST dagegen untersteht vorzüglich den hypothalamischen Rezeptoren. Bei älteren Meerschweinchen (Lit. Nr. 11), ebenso wie beim ausgewachsenen Hund (Simon et al.), in Fällen also, wo keine zitterfreie Thermogenese mehr vorhanden ist, wirken die Rezeptoren des Hypothalamus und des Rückenmarks gemeinschaftlich auf das Kältezittern ein. Bei der Steuerung der Wärmetachypnoe scheint von vornherein dieses Zusammenwirken von hypothalamischen und spinalen Rezeptoren gegeben, wie die vorliegenden, an jungen Tieren gewonnenen, Resultate zeigen.

Man kann ferner sagen, daß bei Subcutantemperaturen von $37 - 41^{\circ}\text{C}$ die Temperaturinformationen aus den beiden inneren Rezeptorbereichen zentral anscheinend additiv verarbeitet werden, da ja die Erwärmung eines Areales allein statistisch betrachtet nur einen etwa halb so großen Effekt wie die Erwärmung beider Regionen zusammen ergeben hat. Da aber nur ein relativ kleiner Temperaturbereich untersucht wurde, kann die Frage, ob es sich um additive oder multiplikative Informationsverarbeitung handelt, nicht beantwortet werden (siehe S. 23). Ein ähnliches Zusammenwirken von thermorezeptiven Feldern des Hypothalamus und des Rückenmarks bei der Steuerung der evaporativen Wärmeabgabe wurde beim Hund - zumindest

innerhalb eines bestimmten Temperaturbereiches - ermittelt (Lit. Nr. 13).

Bei den hier dargelegten Meerschweinchenversuchen, wie auch in kürzlich veröffentlichten Untersuchungen am Kaninchen (Lit. Nr. 13), konnten deutliche Steigerungen der Atemfrequenz erzielt werden, wenn allein der cervico-thorakale Anteil des Rückenmarks erwärmt wurde. Die quantitative Bedeutung des Lumbalmarks für die Wärmetachypnoe konnte aus den vorliegenden Versuchen nicht eindeutig abgeleitet werden; die Klärung dieser Frage bleibt einer weiteren Versuchsserie vorbehalten.

In den früheren Untersuchungen über Kältezittern (Brück und Wünnenberg) und zitterfreie Wärmebildung (Lit. Nr. 6 und 8) konnte gezeigt werden, daß die Informationen über die Körperoberflächentemperatur und die Temperatur der entsprechenden inneren Regionen (Hypothalamus bei NST; cervico-thorakaler Abschnitt des Rückenmarks bei Kältezittern) multiplikativ verarbeitet werden, d.h. die Schwellenkurven für Kältezittern und NST ließen sich in einem Koordinatensystem mit Innentemperatur und Oberflächentemperatur als Ordinaten in Form von Hyperbeln darstellen. Ob die Signalverarbeitung auch für die Steuerung der Wärmetachypnoe in ähnlicher Weise erfolgt, kann aus den vorliegenden Versuchen nicht entschieden werden. Hierzu sind weitere Versuche mit einer Methodik erforderlich,

die eine genügend starke isolierte Abkühlung des Rückenmarks bei hoher Umgebungstemperatur zuläßt.

Wie die Versuche weiter zeigen, war die bei gleichzeitiger Erwärmung des cervico-thorakalen Abschnitts des Rückenmarks und des Hypothalamus auf ca. 43 °C zu erzielende Wärmetachypnoe noch nicht maximal, auch bei Körperoberflächentemperaturen von 40 - 41 °C wurden die maximalen Atemfrequenzen nicht erreicht. Durch weitere äußere Erwärmung des Tieres konnten noch weitere Steigerungen der Atemfrequenz erzielt werden (vgl. Abb. 5). Man wird also vermuten müssen, daß noch weitere Rezeptorenfelder (z.B. Haut, Muskulatur) an der Steuerung der Wärmeabwehrvorgänge beteiligt sind. Dies würde durchaus in Einklang stehen mit den modernen Vorstellungen, wonach das thermoregulatorische System als "multiple input system" aufzufassen ist.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 30 - 60 Tage alten kälteadaptierten Meerschweinchen wurde der Einfluß umschriebener Erwärmungen der area praeoptica, des cervico-thorakalen und des lumbalen Anteils des Rückenmarks auf die Atemfrequenz untersucht. Die Versuche wurden an unnarkotisierten Tieren vorgenommen, bei denen tags zuvor Elektroden und Thermoelemente in Nembu-talnarkose stereotaktisch implantiert worden waren. Es wurden folgende Befunde erhoben:

- 1) Durch lokale Erwärmung mit Hochfrequenzstrom im Bereich der area praeoptica kommt es zu einer Wärmetachypnoe, deren Ausmaß von dem Grad der Hypothalamuserwärmung und der Subcutantemperatur abhängig ist.
- 2) Erwärmung des cervico-thorakalen Anteils des Rückenmarks bewirkt ebenfalls eine Atemfrequenzsteigerung, deren Betrag sich von dem bei Erwärmung der area praeoptica nicht signifikant unterscheidet.
- 3) Werden die lumbalen Anteile des Rückenmarks erwärmt, so kommt es zu einer Atemfrequenzsteigerung, die geringer ist, als die bei Erwärmung des cervico-thorakalen Anteils des Rückenmarks.
- 4) Eine gemeinsame Erwärmung von Hypothalamus und cer-

vico-thorakalen Anteil des Rückenmarks bewirkt Atemfrequenzsteigerungen, die etwa der Summe der Atemfrequenzsteigerungen bei Erwärmung nur eines dieser Gebiete entsprechen.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen also, daß in der area praeoptica und dem cervico-thorakalen Anteil des Rückenmarks thermosensitive Strukturen vorhanden sind, die die Wärmetachypnoe zusammen mit Thermorezeptoren der Körperoberfläche und eventuell noch anderen, bisher nicht identifizierten thermorezeptiven Strukturen in anderen Körpergebieten, steuern.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BRÜCK, K. und W. WÜNNENBERG

- (1) Beziehungen zwischen Thermogenese im
braunen Fettgewebe, Temperatur im cer-
vicalen Anteil des Vertebralkanals und
Kältezittern.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290
167 - 183 (1966)

BRÜCK, K. und W. WÜNNENBERG

- (2) Die Steuerung des Kältezitterns beim
Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 293
215 - 225 (1967)

BRÜCK, K. und W. WÜNNENBERG

- (3) Control of shivering by superficial
and inner thermal receptors.
In: Biokybernetik 1, S. 154 - 159,
Leipzig: Karl-Marx-Univ. 1968

BRÜCK, K., W. WÜNNENBERG und E. ZEISBERGER

- (4) Comparison of cold-adaptive metabolic
modifications in different species.
Fed. Proc. 28, 1035 - 1041 (1969)

BRUCK, K. Non-shivering thermogenesis and brown
(5) adipose tissue in relation to age, and their
 integration in the thermoregulatory system.
 In: Brown Adipose Tissue, Hrsg. O. Lind-
 berg, New York, N. Y., Amer. Elsevier
 Publ. Comp., Inc. (1970)

BRUCK, K. und W. WOLLENBERG
(6) Meshed control of two effector systems:
 Non-shivering and shivering thermogenesis.
 In: Physiological and Behavioral Tempera-
 ture Regulation. Hrsg. J. J. Hardy,
 A. P. Gagge and J. A. J. Stolwijk
 Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas (1970)

BRUCK, K., W. WOLLENBERG, H. GÄMMELER und B. ZIEHL
(7) Shift of threshold temperature for
 shivering and heat polypnea as a mode of
 thermal adaptation.
 Pflügers Arch. Ges. Physiol. 321,
 159 - 172 (1970)

BRUCK, K. und H. P. SCHWENNICKE
(8) Interaction of superficial and hypo-
 thalamic thermosensitive structures in the
 control of non-shivering thermogenesis.
 International Journal of Biometeorol.
 (im Druck)

CHATONNET, J., M. CABANAC et M. MOTTAZ

- (9) Les conditions de températures cérébrale
et cutanée moyennes pour l'apparition de
la polypnée thermique chez le chien.
C. R. S. Soc. Biol. 158, 1354 -1356 (1964)

HALES, J. R. S., JESSEN, C.

- (10) Increase of cutaneous moisture loss
caused by local heating of the spinal
cord in the ox.
J. Physiol. (Lond.) 204, 40 - 42 (1969)

GALLEMEIER, R. Einfluß der Temperatur des vorderen
(11) Hypothalamus auf die Thermogenese des
Meerschweinchens.
Inaugural-Dissertation (1969)

GULEU, J. D. and J. D. HARDY

- (12) Effects of heating and cooling of the
spinal cord on preoptic unit activity.
J. Appl. Physiol. Vol. 29, Nr. 5 675 - 683
(1970)

GULEU, J. D. and J. D. HARDY

- (13) Effects of preoptic and spinal cord
temperature in control of thermal polypnea.
J. Appl. Physiol. Vol. 28, Nr. 4,
540 - 542 (1970)

- JESSEN, C. Auslösung von Hecheln durch isolierte
(14) Wärmung des Rückenmarks am wachen Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 297,
53 - 70 (1967)
- JESSEN, C., E. SIMON, R. KÜLLMANN
(15) Untersuchungen zur Thermosensitivität von
Rückenmark und Hypothalamus am wachen Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R44 (1968)
- JESSEN, C. Hecheln bei isolierten Temperaturänderungen
(16) von Rückenmark und Hypothalamus am wachen
Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 310, R53 (1970)
- JESSEN, C. und Th. KAISER
(17) Spinal cord and hypothalamus as core sensors
of temperature in the conscious dog.
I. Equivalence of responses.
Pflügers Arch. 324, 189 - 204 (1971)
- JESSEN, C. und O. LUDWIG
(18) Spinal cord and hypothalamus as core sensors
of temperature in the conscious dog.
II. Addition of signals.
Pflügers Arch. 324, 205 - 216 (1971)

JESSEN, C. und E. SIMON

- (19) Spinal cord and hypothalamus as core sensors
of temperature in the conscious dog.
III. Identity of functions.
Pflügers Arch. 324, 217 - 226 (1971)

KLEIBER, M.

- (20) Body size and metabolic rate.
Physiol. Rev. 27, 511 - 515 (1947)

SIMON, E., M. KOSAKA und O.-E. WALTHER

- (21) Afferente Wirkung von Temperaturänderungen
des Rückenmarks.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R43 (1968)

TINDAL, J. S.

- (22) The forebrain of the guinea-pig in stereotaxic
coordinates.
J. Comp. Neur. 124, 259 - 266 (1965)

WÜNNENBERG, W. und K. BRÜCK

- (23) Steuerung des Kältezitterns beim Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, R77 (1966)

WÜNNENBERG, W. und K. BRÜCK

- (24) Single unit activity evoked by thermal
stimulation of the cervical spinal cord
in the guinea-pig.
Nature, Vol. 218, Nr. 5148, 1268 - 1269 (1968)

Herrn Prof. Dr. med. K. Brück
möchte ich recht herzlich für
die Themenstellung, die freund-
liche Unterstützung und Durch-
sicht der Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 10. 3. 47 wurde ich als Sohn des Erwin Herrmann und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Hardt, in Siegen geboren.

April 1953 bis Oktober 1953 Besuch der Volksschule
Weidenau

Oktober 1953 bis April 1957 Besuch der Volksschule
in Marburg

April 1957 bis Februar 1966 Besuch des humanistischen
Gymnasiums in Marburg

April 1966 bis Dezember 1971 Studium der Medizin
in Marburg.

Heinz Joachim Herrmann

355 Marburg

Georg-Voigt-Str. 56

